

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau

(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel des Kaninchens mit der ^{131}J -Markierungstechnik

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Henning Kempe

aus Crottorf

1964

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau

(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel des Kaninchens mit der ^{131}J -Markierungstechnik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Henning Kempe

aus Crottorf

1964

Dekan: Professor Dr. H. HOLZER

Referent: Professor Dr. W. KEIDERLING



I. Einleitung

II. Methoden

Meinen Eltern

1. Zielsetzung
2. Untersuchungszeitraum
3. Stichprobe
4. Datenerhebung
 - a) Fragebogen
 - b) Interviews
 - c) Beobachtungen

III. Ergebnisse

1. Deskriptive Statistik
 - a) Häufigkeiten
 - b) Mittelwerte
 - c) Standardabweichungen
 - d) Korrelationen
2. Inferentielle Statistik
 - a) t-Test
 - b) F-Test
 - c) Chi-Quadrat-Test
 - d) Regressionsanalyse
3. Zusammenfassung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543128_0017

Inhalt

Seite

I. Einleitung	1
II. Material	5
1. Versuchstiere	5
2. Radioaktives Jod	6
3. Perchlorat	7
4. Meßgeräte	7
a) Szintillationsdetektor	8
b) Bohrlochkristall-Szintillations- zähler	8
c) Chromatogrammscanner	9
III. Methoden	11
1. Hauptversuche	11
a) Vorbehandlung	11
b) Messung der thyreoidalen Aufnahme	11
c) Plasmagesamtaktivitätsbestimmung	12
d) Isolierung der ^{131}J -markierten Hormone	13
e) Trennung der Hormone	14
f) Quantitative Bestimmung der Hormone	15
2. Nebenversuche	
Blutvolumenbestimmung mit $^{51}\text{Chrom}$	16
a) Prinzip der Methode	17
b) Radioaktives $^{51}\text{Chrom}$	17
c) Versuchsanordnung	17
d) Ergebnisse	18
3. Statistische Auswertung	19

IV. Ergebnisse	21
1. Jodstoffwechsel unter Normal- bedingungen	21
2. Jodstoffwechsel unter Perchlorat- behandlung	23
V. Diskussion	25
VI. Zusammenfassung	33
VII. Literatur	35
VIII. Anhang	

E i n l e i t u n g

Für die Anfänge in der Reihe der Entdeckungen antithyreoidaler Stoffe waren zwei Beobachtungen für die weitere systematische Erforschung und ihre spätere Einführung in die moderne Behandlung der Hyperthyreose bedeutungsvoll.

1928 stellten CHESNEY, CLAWSON und WEBSTER bei mit Kohl gefütterten Kaninchen die Entwicklung starker Schilddrüsenhyperplasien fest. 1936 beobachtete BARKER das Auftreten von Schilddrüsenvergrößerungen bei zwei Hypertonikern, die Thiocyanat als Therapeuticum erhalten hatten, die gleiche chemische Verbindung, die, wie sich später herausstellte, als Noxe für die Entstehung des Kohlkropfes verantwortlich war.

In den folgenden Jahren wurden dann experimentell verschiedene Stoffe mit thyreostatischer Wirkung gefunden, von denen hier nur die wichtigsten erwähnt werden sollen. 1941 fanden RICHTER und CLISBY den Thioharnstoff und den Allylthioharnstoff. 1943 entdeckten ASTWOOD u. Mitarb. das Thiouracil und führten es in die Behandlung der Thyreotoxicose ein. 1952 konnten WYNGAARDEN u. Mitarb. im Tierversuch eine Reihe von antithyreoidal wirkenden anorganischen Anionen, besonders der Halogenoxyde finden und feststellen, daß unter ihnen das Perchlorat den größten Effekt zeigte und im Vergleich zum Thiocyanat sich als zehnfach wirkungsvoller erwies.

Damit lagen für den klinischen Gebrauch zwei Arten von Thyreostatica vor, die sich durch chemische Konfiguration und spezifische Wirkungsweise, sowie Toxicität unterscheiden:

1. die Gruppe der anorganischen Anionen mit dem Thiocyanat und Perchlorat als Hauptvertreter,
2. die Gruppe der organischen Anionen mit dem Thioharnstoff, dem Thiouracil mit seinen Derivaten Methyl- und Propylthiouracil und das 2-Mercaptoimidazol, um auch hier nur die bekanntesten zu nennen.

Die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen dieser beiden Substanzgruppen wurden auf Grund zahlreicher Laboratoriumsuntersuchungen herausgearbeitet. Dabei zeigten Arbeiten von STANLEY und ASTWOOD; FRANKLIN und CHAIKOFF, sowie neuere Untersuchungen von PITT-RIVERS, GALTON und HALMI; SLINGERLAND u. Mitarb.; RICHARDS und INGBAR, sowie IINO, YAMADA und GREER bei in vivo und in vitro Untersuchungen an Rattenschilddrüsen, daß die organischen Thyreostatica die Jodthyroninsynthese aus Jodtyrosinen hemmen und damit eine Enzymhemmung auf strukturgebundene Jodierungsenzyme hypothetisch gefolgert werden muß, wobei ASTWOOD den Angriffspunkt an einer Peroxydase in der Schilddrüse vermutet. KEIDERLING, EMRICH und KILIAN konnten 1963 für Thioharnstoffderivate Verschiebungen des normalen Verhältnisses radiojodmarkierter Verbindungen in der Schilddrüse feststellen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen können die anorganischen antithyreoidalen Substanzen vom Perchlorat-, Thiocyanattyp usw. nicht als Enzyminhibitoren der strukturgebundenen Jodierungsenzyme angesehen werden, da Untersuchungen von WYNGAARDEN, WRIGHT und WAYS (1952); STANBURY und WYNGAARDEN (1952); MALOOF und SOODACK (1959), sowie PITT-RIVERS zeigten, daß diese Stoffe mit großer Wahrscheinlichkeit eine Hemmwirkung auf die Jodkonzentrierung entfalten. Wie auch aus neuesten Ergebnissen von AUER (1964) hervorgeht, erstreckt sich die Wirkungsweise von Perchlorat auf die

Jodaufnahme in die Schilddrüse, während nachweisbare Störungen durch die Perchlorationen auf das in die Schilddrüse aufgenommene Jod und seine Überführung in die Hormonvorstufen nicht nachweisbar sind.

Auf Grund der zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung von Perchlorat in der Schilddrüse selbst gingen wir mit einer von TAUROG, CHAIKOFF und TONG (1950); BENUA und DOBYNS (1955) sowie KEILDERLING und EMRICH (1960) entwickelten Methode der vergleichend quantitativen Bestimmung der mit Radiojod markierten Verbindungen im Plasma folgender Frage nach:

Wie ist der Effekt auf die Jodaufnahme in die Schilddrüse? Welche quantitativen und qualitativen Veränderungen der einzelnen radiojodmarkierten Hormonfraktionen und des anorganischen Jods zeigen sich im Plasma bei mit Perchlorat behandelten Kaninchen?

M a t e r i a l

Versuchstiere

Für die Experimente wurden kleinrassige, ausgewachsene, langohrige, ca. 3/4 Jahre alte Kaninchen von 2500 - 3000 g Gewicht aus ein und derselben Züchtung verwandt. Reinrassige Tiere kamen nicht in Frage, da sich ihre Empfindlichkeit äußeren Einflüssen gegenüber ungünstig auf den gesamten Stoffwechsel ausgewirkt hätte. Eigene Beobachtungen bei orientierenden Vorversuchen mit Tieren unterschiedlichen Gewichtes, Alters und aus verschiedenen Züchtungen ergaben Schwankungen der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse, worauf auch WILANSKY u. Mitarb. (1957) und EICKHOFF (1958) bei Stallkaninchen hinwiesen. Daher wurde auf ein homogenes Tiermaterial Wert gelegt.

Während der Dauer der Versuche befanden sich die Tiere in Labornähe, wo sie in Stoffwechselkäfigen untergebracht waren, deren Größe den Mindestmaßen für Kaninchenkäfige entsprach. Die Hauptnahrung bestand aus Heu, Rüben, Hafer und einem Preßmischfutter der Fa. Latz, Kraftfutterwerk KG, Euskirchen, das vorwiegend Vollkornmehle, Mineralsalze, Proteine und Kohlenhydrate enthielt. Jahreszeitlich bedingte Grünfüttergabe schloß stets Brassicaarten aus.

Der physiologische Tagesbedarf von 6,5 γ J, wie ihn STEWART und MENNE (1933) für Kaninchen angaben, dürfte auch ohne Analyse dieser Kost gesichert gewesen sein.

Radioaktives Jod

Das radioaktive ^{131}J wird heute vorwiegend durch Beschuß des Uranatoms mit Neutronen auf Grund einer sog. "Fission"-Reaktion gewonnen. Es bilden sich zunächst $^{131}\text{Tellur}$ und $^{132}\text{Tellur}$, die durch β -Zerfall in die Jodisotope ^{131}Jod und ^{132}Jod übergehen. ^{131}Jod ist ein energiereicher β - und γ -Strahler mit einer Halbwertszeit von 8,08 Tagen. Der labile Kern zerfällt in das stabile Xenon 130 . In chemischer und biologischer Hinsicht unterscheidet sich das ^{131}J von seinem Schwesterelement J^{127} nicht.

Für die Versuche wurde ^{131}J , das über die Kernreaktor GmbH, Karlsruhe, aus Harwell/England bezogen wurde, verwandt, um auf Grund der höheren Halbwertszeit gegenüber anderen Jodisotopen (^{128}J $T = 25$ min, ^{132}J $T = 2,4$ St.) das Element im Organismus über mehrere Tage beobachten zu können.

Durch seine hohe spezifische Aktivität, die für Funktionsuntersuchungen von Spurenelementen gefordert werden muß, um eine Verfälschung des Stoffwechselgleichgewichtes zu vermeiden, ist das ^{131}J für die Schilddrüsenfunktionsprüfung gut geeignet. Diese Forderung ist auch dann noch erfüllt, wenn $1 \mu\text{C}$ von $8 \cdot 10^{-6} \gamma \text{ Na}^{131}\text{J}$ als Träger $1 - 2 \cdot 10^{-4} \gamma$ inaktives NaJ enthält. Bei einer Tracer-Dosis von $100 \mu\text{C}$, wie sie für vorliegende Versuche angewandt wurde, entsprach das einer Zufuhr von $0,0208 \gamma \text{ NaJ}$.

Ausgegangen wurde stets von einer Lösung höherer Radioaktivität, aus der durch Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung die Injektionslösungen und die Standardpräparate für die einzelnen Meßgeräte hergestellt wurden. Fehler, die beim Abfassen und Verdünnen unvermeidlich sind, konnten somit verteilt und der Gesamtversuchsgenauigkeit angepaßt werden.

Für die Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der physikalische Abfall für ^{131}J bei allen Auswertungen nach folgender Abfalltabelle berücksichtigt:

24 Stunden	91,7 %
48 Stunden	84,0 %
72 Stunden	77,0 %
96 Stunden	71,0 %

Perchlorat

Als antithyreoidale Substanz wurde "Irenat", das stabile, wasserlösliche Natriumsalz der Perchlorsäure von der Fa. Tropon, Köln-Mülheim, verwandt. Die Kaninchen bekamen an drei aufeinanderfolgenden Tagen 70 mg/kg, was bei einem Körpergewicht von 2500 - 3000 g einer Tagesdosis von 175 - 210 mg NaClO_4 entsprach. Die Injektion erfolgte langsam intravenös, da die Tiere bei schneller Injektion Schmerzreaktionen zeigten.

Meßgeräte

Gegenüber dem Geiger-Müller-Zählrohr hat sich der Szintillationszähler auf Grund seiner hohen Nachweisempfindlichkeit für γ -Strahlen immer mehr durchgesetzt. Hinzu kommt ein großes Auflösevermögen, das stark radioaktive Präparate ohne Zählverluste zu messen ermöglicht. Ein Leuchtstoff von möglichst großer Dichte - für γ -Strahlen benutzt man meistens Natriumjodkristalle - sorgt für die Absorption der γ -Quanten. Über Lumines-

zenzstrahlung, Photozelle und einen Multiplier gelingt es, einen bestimmten Prozentsatz der emittierten γ -Quanten zu bestimmen. Der Nulleffekt, der durch Höhenstrahlung und thermische Einflüsse hervorgerufen wird, muß, wie auch beim Geiger-Müller-Zählrohr, nach jeder Messung in Abrechnung gestellt werden.

Szintillationsdetektor

Für die Bestimmung der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse wurde ein Szintillationsdetektor P 20 C der Fa.Tracerlab Inc. Boston USA mit einem angeschlossenen Precisions-Ratemeter SC 34 A der gleichen Firma verwandt. Die Wahl von vier Meßzeiten (0,5 - 2,5 - 10 und 40 sec) und Empfindlichkeitsstufen von 100 - 250 000 Impulsen/min ermöglichte es, jede Höhe der Schilddrüsenaktivität unter gleichen geometrischen Bedingungen zu messen.

Bohrlochkristall-Szintillationszähler

Der Nachweis von Radioaktivität in flüssigen Medien wie im Plasma und Urin, erfolgte mit einem Bohrlochkristall P 20 M der Firma Tracerlab Inc. Boston und angeschlossenem Meßverstärker (1000 - Scaler) der gleichen Firma.

Die emittierenden γ -Strahlen werden von einem die Flüssigkeit umgebenden Leuchtkristall absorbiert und durch den Meßverstärker für vorgewählte Zeiten (1 sec - 1 Std.) registriert. Die Dimension des Kristalls schreibt eine bestimmte Füllhöhe der zu messenden radioaktiven Flüssigkeit vor, deren Einhalt wichtig für den Meßeffect ist, da die Flüssigkeitssäule vom Kristall umgeben sein muß. Um den Nulleffekt niedrig zu halten, ist die

Apparatur in eine 9 cm starke Bleihülle eingeschlossen.

Die Meßanordnung erspart somit das Umarbeiten flüssiger in feste Substanzen und die damit verbundenen zusätzlichen Fehler.

Chromatogrammscanner

Die automatische Ausmessung der linearen Aktivitätenverteilung auf dem Chromatogrammstreifen wurde mit dem Radiopapier-Chromatographen "FH 452" der Firma Friesecke & Hoepfner, Erlangen-Bruck durchgeführt.

Über eine Bandführung laufen die Filtrierpapierstreifen, geschützt durch 20 μ starke Hostaphanfolien, mit einer Geschwindigkeit von 120 mm/h durch einen Blendensatz von 5 mm Spaltbreite. Die Folien schützen die Meßanordnung vor radioaktiver Verseuchung und ermöglichen auch das Messen noch feuchter Chromatogrammstreifen. Die Blende sorgt für die Erfassung eines jeweils diskreten Bereiches der auf dem Papier vorhandenen Aktivitätsverteilung. Zwei Strahlungsdetektoren (Geiger-Müller-Zählrohr mit Endfenster, Massenbelag 1,1 mg/cm²), die ober- und unterhalb des Spaltes angeordnet sind, liefern die Impulse der beim Zerfall des radioaktiven Jods ausgesandten β -Strahlen für das nachgeschaltete Zählgerät "FH 49" der gleichen Firma. Dieses Gerät läßt Messungen der Streifen mit verschiedenen Empfindlichkeitsstufen zu ($3 \cdot 10^2 - 3 \cdot 10^4$ Impulse/min).

Dem Strahlungsmeßgerät ist ein Metra-Watt-Linienschreiber angeschlossen, der die Aktivitätsverteilung aufzeichnet. Da Schreiberpapiervorschub und Streifenantrieb mit gleicher Geschwindigkeit laufen, lassen sich nach beendeter Messung und Anfärben der Chromatogrammstreifen die Aktivitäts-

banden auf dem Filtrierpapier den Aktivitätskurven des Metra-Watt-Schreibers zuordnen. Zur genauen vergleichenden quantitativen Bestimmung ist eine Umrechnung aller Aktivitätsverteilungskurven auf eine einheitliche Empfindlichkeit notwendig.

M e t h o d e n

Hauptversuche

Vorbehandlung

Jede Versuchsserie bestand aus zwei Tieren, da eine zeitliche Einhaltung der Versuchsanordnungen nur so gewährleistet war. Drei Tage vor der ^{131}J -Applikation erhielten die Tiere in 24-stündigem Intervall 70 mg/kg NaClO_4 intravenös, während die Kontrolltiere entsprechende Flüssigkeitsmengen physiologischer Kochsalzlösung bekamen, um sie den gleichen Vorbehandlungsbelastungen auszusetzen. Eine Stunde nach der letzten Perchlorat- bzw. Kochsalzapplikation wurden 100 μC radiomarkiertes Jod intravenös verabreicht.

Die angegebene Dosierung wurde auf Grund mehrerer Vorversuche gewählt, da diese zeigten, daß eine Spürdosis von 100 μC ^{131}J erforderlich war, um in allen Fällen ^{131}J -markiertes Trijodthyronin nachweisen zu können, was mit 60 μC nicht immer möglich war. Die verabreichten 70 mg/kg NaClO_4 entsprachen einer Tagesdosis von 180 - 210 mg, von denen keine toxischen Wirkungen zu erwarten waren, da im akuten Versuch von diesen Kaninchen 300 mg als einmalige Gabe gut vertragen wurden.

Messung der thyreoidalen Aufnahme

In Zeitabständen von 2, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden erfolgte die Bestimmung der thyreoidalen ^{131}J -Aufnahme in Rückenlage und 30 cm Abstand unter dem Szintillationsdetektor. Die anatomische Lage

der Schilddrüse war an mehreren Tieren untersucht worden, um eine möglichst genaue Einstellung unter dem Detektor zu erreichen und Verfälschungen seitens verschiedener Meßpunkte bei wiederholten Messungen auszuschließen.

Die von der Schilddrüse ausgehenden Impulse ließen sich in Korrelation zu einem Phantom, das als Standard diente und 100 μC der Injektionslösung enthielt, setzen und in Prozent der gegebenen Dosis angeben.

Plasmagesamtaktivitätsbestimmung

Für die anschließenden Plasmauntersuchungen wurden 5,0 ml Blut aus der vena auricularis posterior der Tiere mit einer heparinisierten Spritze entnommen und bei 3000 U/min zentrifugiert. Es empfahl sich die zu punktierende Vene gut mit einer Klemme zu stauen und von einer Xylolbehandlung der Haut abzusehen, da nach längerer Xylolbetupfung Nekrosen an den Ohren auftraten und aus mit Xylol erweiterten Venen stets leicht hämolysiertes Blut entnommen wurde.

Die Messung des ^{131}J -Gehaltes im Plasma geschah in Proben von 1,0 ml Meßvolumen in Glasröhren gleicher Dimension (16 mm $\varnothing$) und Wandstärke im Bohrlochkristall. Zur Bestimmung eines genauen arithmetischen Mittels wurden regelmäßig zwei Proben des gleichen Untersuchungsmaterials doppelt 5 min lang gemessen.

Durch Vergleich der im Plasma bestimmten Radioaktivität mit dem Standardpräparat, das in 1,0 ml 0,02 % der injizierten ^{131}J -Menge enthielt, ließ sich nach Subtraktion des Nulleffektes der Radiojodgehalt des Plasmas in Prozent der applizierten Dosis ermitteln und auf 100 ml bezogen als Plasmagesamtaktivität angeben.

Isolierung der ^{131}J -markierten Hormone

Die Trennung der radiojodmarkierten Hormone aus 2,0 ml Plasma wurde durch Extraktion mit einmal dem doppelten und zweimal dem einfachen Volumen n-Butanol unter Zusatz von 0,4 ml 1 n-HCl durchgeführt. Dadurch konnte das Hormonjod von den Plasmaproteinen getrennt und in die Butanolphase übergeführt werden. Die optimale Extraktion war erreicht, wenn bei der letzten Charge ausschließlich der Eiweißniederschlag zurückblieb.

1 ml der gesammelten und gut durchmischten Extraktmengen wurde im Bohrlochkristall zur Bestimmung der Gesamtradioaktivität gemessen und der in den Butanolauszug übergegangene Prozentsatz errechnet.

Die Werte waren infolge der verschiedenen Butanol-löslichkeit der einzelnen radiojodmarkierten Verbindungen nicht einheitlich, lagen aber höher als der mittlere Extraktionswert von 70 %, wie ihn TAUROG, CHAIKOFF und TONG (1950) nach dreimaliger Butanolextraktion und ROBBINS u. Mitarb. (1952) angeben. Zur quantitativen Berechnung der einzelnen markierten Fraktionen wurden die von BENUA und DOBYNS (1955) sowie von KEIDERLING und EMRICH (1960) angegebenen Extraktionsraten herangezogen.

Demzufolge gehen

42,0 % Jod (J)
84,7 % Thyroxin (T_4)
80,0 % Trijodthyronin (T_3)

in den Butanolextrakt über.

Die im Mittel 10,0 ml betragende Extraktmenge wurde sodann ca. 15 - 17 Stunden im Kobaltsilikat-Vacuum-Exsiccator bei Zimmertemperatur bis zur Trockne eingengt. Der kristalline Rückstand konnte in 0,15 - 0,20 ml n-Butanol oder 1 n- NH_4OH (pH 7 - 8) völlig gelöst und mit einer Mikropipette aufgezogen werden.

Trennung der Hormone

Die papierchromatographische Aufteilung des Plasmajods erfolgte auf reinem Linterspapier Nr.2043b (120 - 125 g/qm) der Fa.Schleicher & Schüll, das dem von Whatman Nr.1 entsprach. Das Papier war in Streifen von 78 mm Breite zur Auftragsstelle in Abwandlung der Methode nach REINDEL und HOPPE spitz zugeschnitten. Der Butanolextrakt wurde auf den besonders markierten Ausgangspunkt aufgetragen und im kalten Luftstrom angetrocknet.

Die Analyse der einzelnen Substanzgruppen geschah in einem absteigenden, flüssigen System (Cramer 1958) aus n-Butanol-Dioxan (1,4-Diäthylendioxyd) im Mischungsverhältnis 80:20 (bewegliche Phase) gesättigt mit 0,6 n-Ammoniumhydroxyd (statische Phase). Die ca. 8 Tage haltbare Lösung wurde 24 Stunden vor dem Einhängen der Streifen in abgeschlossene Chromatogrammkammern gebracht, um die notwendige Sättigung der Kammeratmosphäre mit allen Komponenten des Lösungsmittelsystems zu erreichen.

Die mittleren Laufgeschwindigkeiten bei Temperaturen von 20 - 25° lagen zwischen 18 - 20 Stunden. Danach waren die Streifen über eine Länge von ca. 30 cm entwickelt. Die Lösungsmittelfront wurde markiert und die Chromatogramme an der Luft getrocknet.

Zur besseren Identifizierung der einzelnen Aminosäuren, deren Konzentrationen im biologischen Material für die nachfolgenden Färbemethoden zu gering waren, wurden den radiojodmarkierten Schilddrüsenhormonen bekannte inaktive Vergleichssubstanzen von Schilddrüsenstoffen in Reinsubstanz, gelöst in n/10 NaOH, in folgenden quantitativen Verteilungen beigegeben:

100	Natriumjodid	(0,31)
50	Monojodtyrosin	(0,17)
25	Dijodtyrosin	(0,11)
50	Trijodthyronin	(0,60)
100	Thyroxin	(0,46)

Dadurch war es möglich, sich unmittelbar auf die Leitchromatogramme zu beziehen und die R_f -Werte (s.o. in Klammern), deren Schwankungsbreite bis 10 % (CRAMER) betragen kann, unberücksichtigt zu lassen.

Die Anfärbung des anorganischen Jods geschah mit einer 1 % igen Palladium-II-Chloridlösung ($PdCl_2$), die eine braune Bande von Palladium-II-Jodid (PdJ_2) ergab. Nach Besprühen der Streifen mit diazotierter Sulfanilsäure in 10 % iger Sodalösung stellten sich die jodierten Aminosäuren durch Kupplungsreaktionen als deutliche rosafarbene Azoverbindungen dar.

Eine Trennung des 3,3'-Dijodthyronins (0,64) vom 3,5,3'-Trijodthyronin (0,60) war infolge der geringen Unterschiede ihrer R_f -Werte nicht immer sicher möglich. Aus gleicher Ursache bestand eine Überlagerung des 3,3',5'-Trijodthyronins (0,40) mit dem Thyroxin (0,46). Auf Grund der nicht gesicherten Hormonwirkung des Dijodthyronins und des 3,5',3'-Trijodthyronins wurde auf eine zweidimensionale mögliche Trennung verzichtet und die Radioaktivität des 3,3'-Dijodthyronins dem 3,3,5'-Trijodthyronin und die des 3,3',5'-Trijodthyronins dem Thyroxin zugeordnet.

Quantitative Bestimmung der Hormone

Die durch den Metra-Watt-Schreiber aufgezeichneten Kurven der einzelnen radiomarkierten Hormone und des anorganischen Jods wurden zu Gauß'schen Verteilungskurven ergänzt. Die so erhaltenen Flä-

chen konnten mit einem Elphor-Spezial-Planimeter nach OTT ausgewertet und in Planimetereinheiten angegeben werden. Unter Berücksichtigung der einzelnen Extraktionskoeffizienten (s.o.) wurde für jede analysierte Hormonfraktion ein 100%iger Butanolauszug angenommen und die Planimetereinheiten der jodierten Substanzen korrigiert. Somit entsprach die Summe der Flächen der Aktivitätsverteilungskurven der im Bohrloch bestimmten Plasmagesamtaktivität und jede radiojodmarkierte Chromatogrammbande einem absoluten prozentualen Anteil der Plasmagesamtaktivität. Angaben über die relative Verteilung ließen sich über die Summe der errechneten Gesamtaktivität des Chromatogramstreifens machen (s.Abb.1 und 2).

Nebenversuche

Blutvolumenbestimmung mit $^{51}\text{Chrom}$

Um eine Vorstellung von der Größe des intravasalen Verteilungsraumes für das Jod und damit über den prozentualen Anteil der einzelnen radiojodmarkierten Hormone und des anorganischen $^{131}\text{Jods}$ im Kaninchenplasma zu bekommen, wurden bei fünf Versuchstieren männlichen und weiblichen Geschlechts Blutvolumenbestimmungen durchgeführt.

Anstelle der Bestimmung des Plasmavolumens mit Farbstoffen, wie sie KEITH u.Mitarb.(1915) mit Brillantviolett, DAWSON u.Mitarb.(1920) mit dem blauen Azofarbstoff T 1824, GRIESBACH (1928), HEILMEYER (1929) und SEYDERHELM (1932) mit Kongorot durchführten, finden heute weitgehend radioaktive Stoffe Verwendung, speziell für die Signierung der Erythrozyten, wie ^{59}Fe (HAHN), Tho-

rium B und ^{32}P (HEVESY u.Mitarb.) und ^{51}Cr (GRAY und STERLING).

Prinzip der Methode

Das dreiwertige ^{51}Cr (CrCl_3) hat nicht die Fähigkeit die Erythrozytenmembran zu durchdringen, während das sechswertige ^{51}Cr , wie es im Natriumchromat vorliegt, in den Erythrozyten gelangt und an den Eiweißanteil des Hämoglobinemoleküls gebunden wird. Diese Bindung hält eine konstante Strahlungsintensität des markierten Erythrozyten über längere Zeiträume aufrecht, so daß die Berechnung der Verdünnung nach der Reinjektion in den Kreislauf möglich ist. Von weiterem Vorteil ist, daß im Erythrozyten eine Reduktion des sechswertigen Chromats zu dreiwertigem Chrom erfolgt und somit eine neue Markierung von Erythrozyten nach Freiwerden von Chrom durch Hämolyse ausgeschlossen werden kann.

Radioaktives $^{51}\text{Chrom}$

Das radioaktive ^{51}Cr hat eine physikalische Halbwertszeit von 26,5 Tagen und wandelt sich unter Aussendung von γ -Strahlen in Vanadium um. Es wurde von der Atomreaktor Bau- und Betriebs-gesellschaft Karlsruhe als Natriumchromat ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) bezogen.

Versuchsanordnung

Zur jeweiligen Markierung wurden 10 ml Blut aus der Ohrvene der Tiere mit einer Recordspritze entnommen und mit 2 ml ACD stabilisiert. Die im Zentrifugat erhaltenen Erythrozyten wurden nach

Resuspendierung in steriler physiologischer Kochsalzlösung mit $5 \mu\text{C } ^{51}\text{Cr}$ versetzt und eine Stunde im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Anschließend erfolgte eine dreimalige Auswaschung und Zentrifugierung mit kalter physiologischer Kochsalzlösung. Das dekantierte, kühl aufbewahrte Plasma wurde den Erythrozyten wieder zugesetzt und die Suspension gut durchmischt. Unter Zurückhaltung eines Standards von 1 ml Meßvolumen erfolgte die Reinjektion des genau gemessenen Restblutes intravenös. Nach 30 Minuten wurden dann aus einer ungestauten Vene, um Hämatokritverschiebung zu vermeiden, 3 ml Blut mit einer heparinisierten Spritze entnommen und mit dem erhaltenen Hämatokrit die Aktivität von 1 ml geballter Erythrozyten bestimmt.

Das Erythrozytenvolumen ergibt sich dann aus der Formel:

$$V = \frac{\text{Gesamtinjizierte Impulse}}{\text{Impulse /ml Erythrozyten 30 min Probe}}$$

Ergebnisse der Blutvolumenbestimmungen

Die an fünf Tieren bestimmten Blutvolumina variieren zwar etwas, sind aber auf das Körpergewicht bezogen relativ einheitlich (s.Tab.). Unterschiedliche Blutvolumina zeigten sich bei männlichen und weiblichen Tieren mit 5,26 % bzw. 4,54 % des Körpergewichtes, was mit den Beobachtungen von HAMM übereinstimmt. Vergleichend mit kolorimetrisch und gasanalytisch erhaltenen Werten von ZIZZA und REEVE, wobei aber keine Daten über die Gewichte vorliegen, sowie Angaben von DUMAS nach Entblutung und anschließender Durchspülung und Hämoglobinbestimmung im Blut und Spülflüssigkeit sind die hier mit ^{51}Cr ermittelten Werte etwas höher.

Tier Nr.	Gewicht	Erythro- zyten- volumen in ml	Gesamt- volumen in ml	Körper- gewicht
1 ♂	2380	43	125	5,26 %
2 ♀	3100	47	135	4,34 %
3 ♂	3175	52	164	5,26 %
4 ♀	3050	48	141	4,76 %
5 ♀	3250	46	148	4,54 %

Statistische Auswertungen

Von den im Anhang (Tabellen) erhobenen Einzelwerten sind in Tabelle 1 und 2 die Durchschnittswerte als arithmetische Mittel von allen Versuchsserien wiedergegeben. Als Streuungsmaß der Einzelwerte um den jeweiligen Mittelwert ist bei den Kontrolltieren und den mit Irenat vorbehandelten Tieren die mittlere quadratische Abweichung der Einzelwerte, die sog. Standardabweichung angegeben. Sie läßt sich aus der Quadratwurzel der Varianz, dividiert durch die Anzahl der Stichproben formulieren:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_1)^2}{N - 1}} \quad (\text{Zeichenerklärung s.S. 20})$$

Für die Nachprüfung der Signifikanz der Unterschiede zweier Durchschnittswerte, wie sie bei jedem Stundenwert von Kontrolltieren und Perchlorrattieren vorliegen, diente die t-Verteilung nach

STUDENT. Die zu bestimmten Bruchteilen P der Gesamtfläche gehörenden Werte von t wurden den Geigy-Tabellen entnommen, wobei für die entsprechenden Teste

$p < 0,05$ als schwach signifikant

$p < 0,01$ als signifikant

$p < 0,001$ als hochsignifikant

angesehen wurde.

Die mathematische Formulierung für t lautet:

$$\frac{\sqrt{\frac{N_n \cdot N_p}{N_n + N_p}} (\bar{X}_n - \bar{X}_p)}{\frac{1}{\sqrt{N_n + N_p - 2}} \sqrt{\sum (\bar{X}_n - X_1)^2 + \sum (\bar{X}_p - X_1)^2}}$$

Zeichenerklärung:

N_n = Anzahl der Normaltiere

X_n = Mittelwerte der jeweiligen Einzelwerte der Normaltiere

N_p = Anzahl der mit Perchlorat behandelten Tiere

X_p = Mittelwerte der jeweiligen Einzelwerte der mit Perchlorat behandelten Tiere

$N_n + N_p - 2$ = Zahl der Freiheitsgrade, da zum Berechnen von $\bar{X}_n$ und von $\bar{X}_p$ zwei lineare Beziehungen notwendig sind.

Gegenüberstellung einer papierchromatographischen Analyse des Kaninchenplasmas 8 Stunden nach der ^{131}J -Applikation

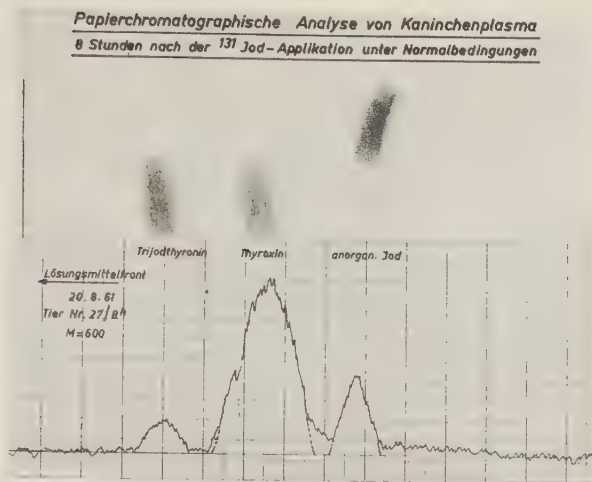


Abb. 1
unter Normalbedingungen

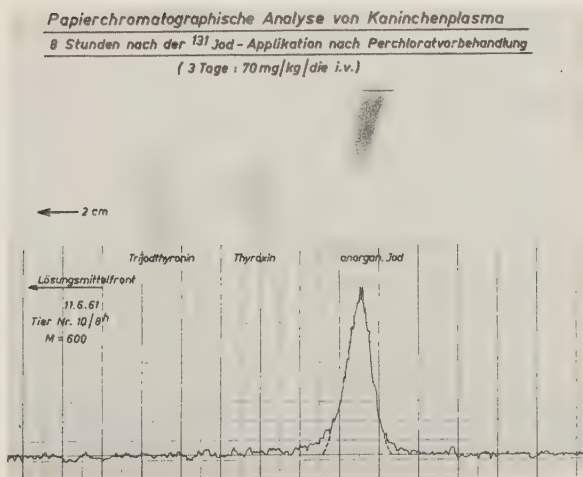


Abb. 2
nach Perchloratgabe

E r g e b n i s s e

Jodstoffwechsel unter Normalbedingungen

Die vorliegenden Werte der normalen Schilddrüsenfunktion beim Kaninchen (s.Tab.I) wurden von 11 Versuchstieren erhalten, deren Streubereiche für quantitative und vergleichend qualitative Betrachtungen bei der Beurteilung der erhaltenen Ergebnisse von den mit Perchlorat behandelten Tieren herangezogen werden sollen (Einzelwerte s.Anhang).

Thyreoidale Aufnahme

Die hohe Affinität der Schilddrüse zu anorganischem Jod bewirkt schon nach zwei Stunden eine Aufnahme von 67 %, die bis zu 8 Stunden noch um 8 % auf 75 % ansteigt, und damit schon innerhalb dieses Zeitraumes die maximale Speicherung erreicht. Alle weiteren Meßzeiten zeigen eine kontinuierliche Abnahme der Schilddrüsenaktivität um 11 %, 14 %, 11 % und 13 %, so daß sich nach 24 Stunden 64 %, nach 48 Stunden 50 %, nach 72 Stunden mit 38 % noch die Hälfte und nach 96 Stunden mit 25 % ein Drittel des maximalen Speicherungswertes in der Schilddrüse nachweisen lassen.

Verteilung der ^{131}J -Plasmaaktivität

Das Bild des Radiojods und seiner Verbindungen im Plasma zeigt nach papierchromatographischer Analyse folgende Zusammensetzungen:

Die Plasmagesamtaktivität des 2 Stunden-Wertes liegt mit 3,69 % am höchsten und wird noch vorwiegend bestimmt durch anorganisches Jod mit 3,14 %. Ein geringer Anteil liegt schon als proteingebundenes Hormonjod vor (PB^{131}J), wobei sich papierchromatographisch 0,42 % als Thyroxin und 0,13 % als Trijodthyronin zeigen. Entsprechend der bis zu 8 Stunden ansteigenden Radiojodaufnahme tritt eine Senkung der Plasmaaktivität zu dieser Zeit auf 0,88 % unter deutlicher Abnahme des freien Jods und geringen Schwankungen des Thyroxins mit 0,34 % und des Trijodthyronins mit 0,02 % auf. Nach 24 Stunden steht dann das Hormonjod bis Versuchsende ganz im Vordergrund. Das Thyroxin steigt bis auf 2,23 % an und erreicht damit seinen Maximalwert. Das Trijodthyronin zeigt einen Anstieg auf 0,17 %, während das anorganische Jod mit 0,68 % keinen weiteren Abfall gegenüber dem bei 8 Stunden gefundenen Jodspiegel erkennen läßt. Die weitere Hormonproduktion findet ihren Ausdruck in gleichbleibenden Werten von 2,19 % Thyroxin und weiterer Zunahme von Trijodthyronin auf 0,23 % unter gleichzeitiger leichter Abnahme des anorganischen Jods auf 0,31 % nach 48 Stunden. Nach 72 Stunden liegt der Thyroxinspiegel im Plasma mit 1,87 % nur wenig tiefer als der letzte Meßwert, nimmt aber bis zum Versuchsende gleichmäßig ab und beträgt dann 1,35 %, während 0,22 % bzw. 0,15 % als Trijodthyronin keine deutlichen Unterschiede erkennen läßt. Das anorganische Jod bleibt mit 0,30 % konstant und wird nach 96 Stunden mit 0,33 % im Plasma gefunden.

Renale Ausscheidung

Der in den Zeiten zwischen den einzelnen Meßpunkten von jedem Tier aufgefangene Urin wurde auf seine Radioaktivität hin untersucht. Eine Analyse

fand nicht statt, so daß sich die Angaben über die renale Ausscheidung auf die ^{131}J -Aktivität beziehen und nicht auf die Form, in der es vorlag (Einzelwerte s.Tab.VI im Anhang).

Die gefundenen Ergebnisse (s.Tab.I) zeigen, daß in den ersten 2 Stunden eine geringe Menge von 1,60 % im Urin erscheint, die bei 8 Stunden schon 10 % beträgt und nach 24 Stunden mit 12 % ihren Maximalwert erreicht. Zu dieser Zeit sind 23 % der applizierten Dosis eliminiert. In den folgenden 3 Tagen sinkt die Ausscheidungsrate mit insgesamt 12 % etwa auf die Hälfte der Gesamtradioaktivität, die nach 24 Stunden gefunden wurde, ab, so daß über die Versuchsdauer eine Elimination von 36 % im Urin erfolgt.

Jodstoffwechsel unter Perchloratwirkung

Die Ergebnisse des Jodstoffwechsels unter dem Einfluß von Perchlorat wurden von 9 Tieren erhoben und sind in Tabelle II, sowie Abbildung 4 und 6 den im Normalbereich liegenden Werten gegenübergestellt.

Die Radiojodspeicherung der Perchlorattiere ist im Vergleich zu den Kontrolltieren hochsignifikant herabgesetzt ($p < 0,001$) mit Ausnahme des bei 96 Stunden ermittelten Wertes, der signifikant erscheint ($p < 0,01$). Eine Erhöhung der Aufnahme nach zwei Stunden, die unter Normalbedingungen zu beobachten ist, erfolgt nicht, so daß zu dieser Zeit mit 42 % der applizierten Radiojoddosis die maximale Speicherung über der Schilddrüse gemessen wird, wie auch die Abbildungen 6 und 9 zeigen. Durchschnittlich liegt die thyreoidale Aufnahme gegenüber den Kontrolltieren um 35 % niedriger.

Die verminderte Speicherung kommt in einer wesentlichen Erhöhung der Plasmagesamtaktivität von 6,91 % bzw. 2,44 % nach 2 und 8 Stunden zum Ausdruck. Die papierchromatographische Auftrennung zeigt, daß es sich ausschließlich um anorganisches Jod handelt (s.Abb.4), dessen Rate gegenüber den Tieren mit intakter thyreoidealener Funktion hochsignifikant nach 2 Stunden ($p < 0,001$) und nach 8 Stunden signifikant ($p < 0,01$) erhöht ist. Danach fällt das freie Jod im Plasma stark ab und liegt quantitativ an allen weiter beobachteten Punkten unter den im Normbereich ermittelten Werten, was sich statistisch noch als schwach signifikant erweist ($p < 0,05$).

Von den zwischen 8 und 24 Stunden kaum verzögert im Plasma auftretenden Hormonen ist das Thyroxin zu allen Zeiten signifikant bis hochsignifikant ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$) herabgesetzt. Der Trijodthyroninspiegel wird nach 24 Stunden mit 0,22 % etwas höher gegenüber den Kontrolltieren gefunden (s.Abb.7). Bis zum Versuchsende zeigt sich dann bei allen weiteren Meßpunkten zwar eine Depression des Trijodthyronins, die aber statistisch nur nach 96 Stunden gesichert ist (s.Tab.II).

Die renale Ausscheidung von ^{131}J bei den Perchlorattieren liegt in den ersten 24 Stunden mit 36 % zwar schon genauso hoch wie die Gesamtelimination des Kontrolltierkollektivs über 96 Stunden, zeigt aber zu keiner Zeit eine signifikante Differenz. In den folgenden 3 Tagen werden insgesamt 8 % eliminiert, so daß die Gesamtausscheidung der Perchlorattiere mit 44 % um nur 8 % höher als die der Normaltiere liegt.

Tab. I - IV

Vergleichende Gegenüberstellung der Mittelwerte der 2, 8, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach der Radiojodinjektion an Kontrolltieren und an mit Perchlorat vorbehandelten Tieren erhobenen Befunde in Absolut-% der gegebenen Dosis und in Relativ-% der Plasmagesamtaktivität.

Unter den Mittelwerten ist die mittlere Abweichung angeführt ($\pm \sigma_M$)

Tab. I - Mittelwerte in Absolut-% der gegebenen Dosis von 11 Normaltieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
Thyreoidale Aufnahme $\pm \sigma_M$	67,26 2,17	75,31 2,77	64,42 3,36	49,97 4,25	38,46 4,01	25,90 3,86
Renale Ausscheidung $\pm \sigma_M$	1,60 1,02	10,44 3,19	11,92 3,78	6,87 2,71	2,58 0,65	2,47 0,37
Plasmagesamtaktivität $\pm \sigma_M$	3,69 0,53	0,88 0,24	3,08 0,51	2,73 0,42	2,39 0,30	1,83 0,22
anorganisches ^{131}J $\pm \sigma_M$	3,14 0,49	0,52 0,18	0,68 0,28	0,31 0,05	0,30 0,07	0,33 0,07
radiojodmarkiertes Thyroxin $\pm \sigma_M$	0,42 0,11	0,34 0,12	2,23 0,39	2,19 0,37	1,87 0,26	1,35 0,21
radiojodmarkiertes Trijodthyronin $\pm \sigma_M$	0,13 0,06	0,02 0,01	0,17 0,03	0,23 0,04	0,22 0,07	0,15 0,02

Tab. II - Mittelwerte in Absolut-% der gegebenen Dosis von 9 Perchlorattieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
Thyreoidale Aufnahme $\pm \sigma_M$	42,03+++ 1,42	27,13+++ 1,72	17,97+++ 2,03	13,93+++ 2,40	10,92+++ 2,59	8,94++ 2,70
Renale Ausscheidung $\pm \sigma_M$	7,27 3,59	5,45 3,66	23,44 7,66	5,20 1,87	2,19 0,60	1,06 0,21
Plasmagesamtaktivität $\pm \sigma_M$	6,91 0,34	2,44 0,51	1,10 0,30	0,62 0,12	0,46 0,11	0,48 0,13
anorganisches ^{131}J $\pm \sigma_M$	6,91+++ 0,33	2,44++ 0,51	0,28 0,08	0,12+ 0,02	0,09+ 0,01	0,06+ 0,02
radiojodmarkiertes Thyroxin $\pm \sigma_M$	-, - -, -	-, - -, -	0,60++ 0,18	0,40+++ 0,08	0,32+++ 0,10	0,39++ 0,11
radiojodmarkiertes Trijodthyronin $\pm \sigma_M$	-, - -, -	-, - -, -	0,22 0,12	0,10 0,01	0,05 0,002	0,03+++ 0,008

Tab. III - Mittelwerte in Relativ-% der Plasma-
gesamtaktivität von 11 Normaltieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
anorganisches ^{131}J	83,08	56,10	18,47	13,05	13,05	19,38
radiojodmarkiertes Thyroxin	13,09	41,57	75,01	77,91	79,40	70,86
radiojodmarkiertes Trijodthyronin	3,45	2,31	6,51	9,04	7,42	9,75

Tab. IV - Mittelwerte in Relativ-% der Plasma-
gesamtaktivität von 9 Perchlorattieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
anorganisches ^{131}J	100,0 ⁺⁺⁺	100,0 ⁺⁺⁺	28,52 ⁺	19,87 ⁺⁺⁺	22,65 ⁺⁺	10,79
radiojodmarkiertes Thyroxin	-, - ⁺⁺⁺	-, - ⁺⁺⁺	52,42	60,88	59,74	74,61
radiojodmarkiertes Trijodthyronin	-, - ⁺	-, -	19,05 ⁺	19,25 ⁺	17,60 ⁺	14,59

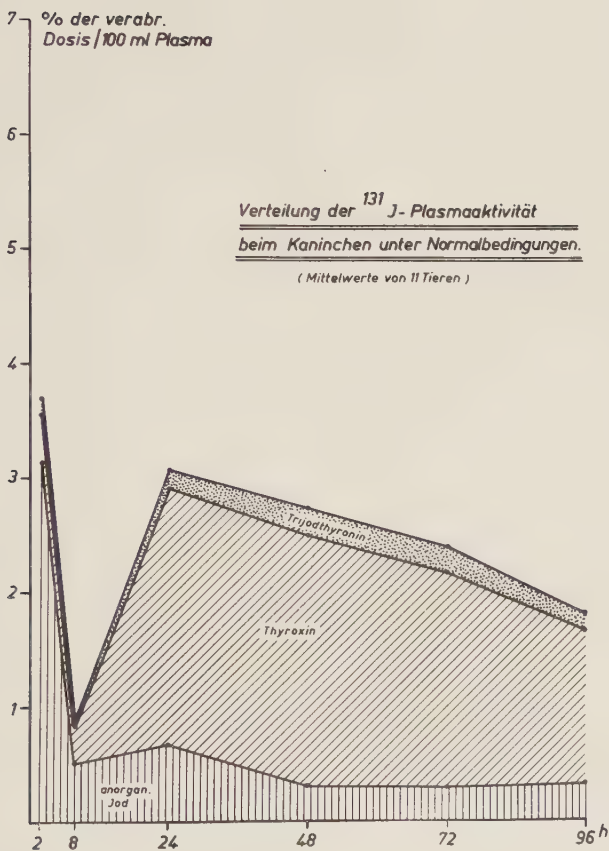


Abb. 3

Verteilung von anorganischem ^{131}J ,
radiojodmarkiertem Thyroxin und Trijodthyronin
im Kaninchenplasma unter Normalbedingungen
in der Zeit von 2 - 96 Stunden
nach der ^{131}J -Applikation

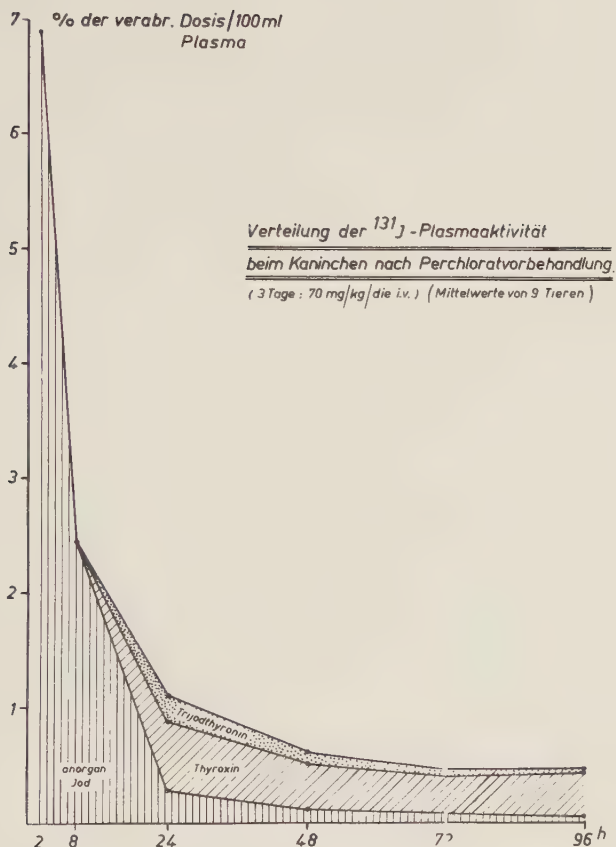


Abb. 4

Verteilung von anorganischem ^{131}J ,
radiojodmarkiertem Thyroxin und Trijodthyronin
im Kaninchenplasma unter der Gabe von Perchlorat
2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation

^{131}J -Jodstoffwechselanalyse beim Kaninchen unter Normalbedingungen.

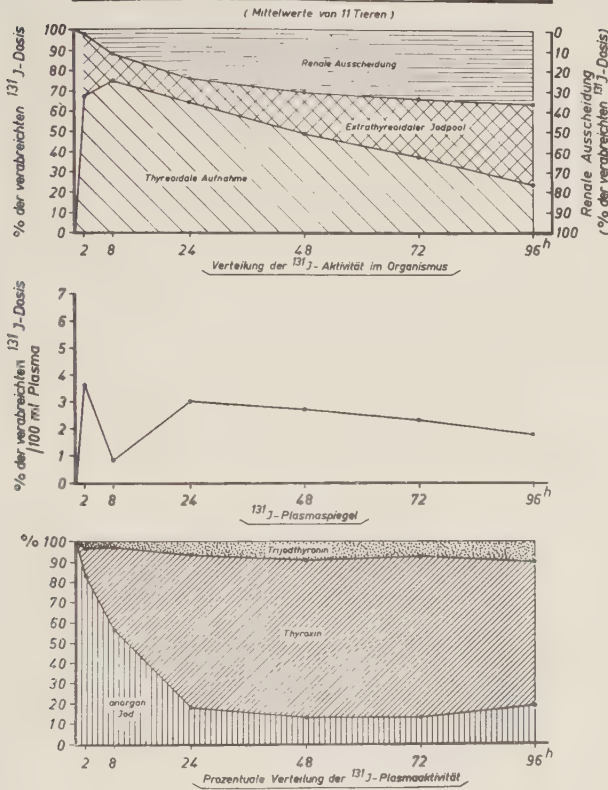


Abb. 5

- Thyreoidale Radiojodaufnahme in die Schilddrüse und renale Ausscheidung, sowie Verteilung des ^{131}J im extrathyreoidalen Raum bei Kontrolltieren
- ^{131}J -Plasmagesamtaktivität
- Prozentuale Verteilung der ^{131}J -Plasmagesamtaktivität 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation

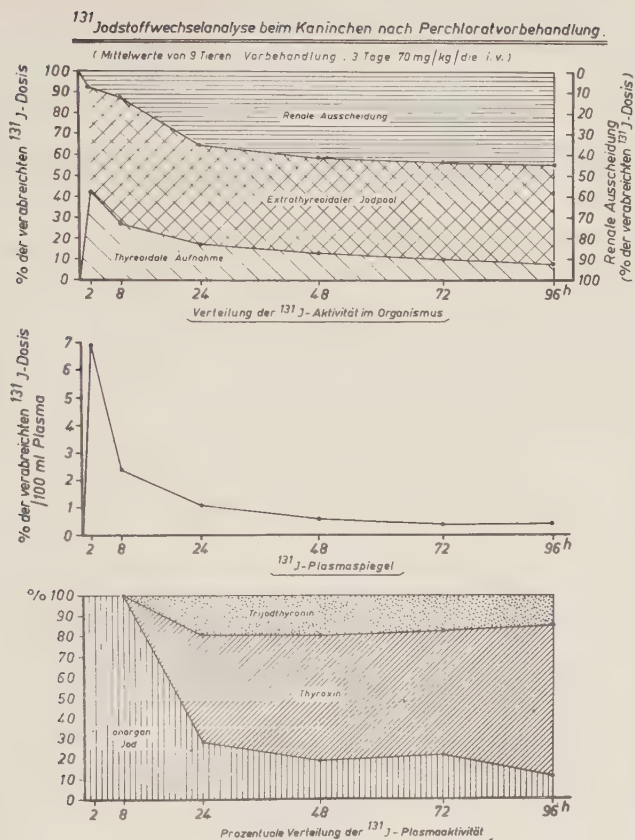


Abb. 6

- a) Thyreoidale Radiojodaufnahme in die Schilddrüse und renale Ausscheidung, sowie die Verteilung des ¹³¹Jods im extrathyreoidalen Raum bei mit Perchlorat vorbehandelten Tieren
- b) ¹³¹J-Plasmagesamtaktivität
- c) Prozentuale Verteilung der ¹³¹J-Plasmagesamtaktivität 2 - 96 Stunden nach der ¹³¹J-Applikation

¹³¹I-markiertes Trijodthyronin im Kaninchenplasma unter
Normalbedingungen und nach Perchloratvorbehandlung.

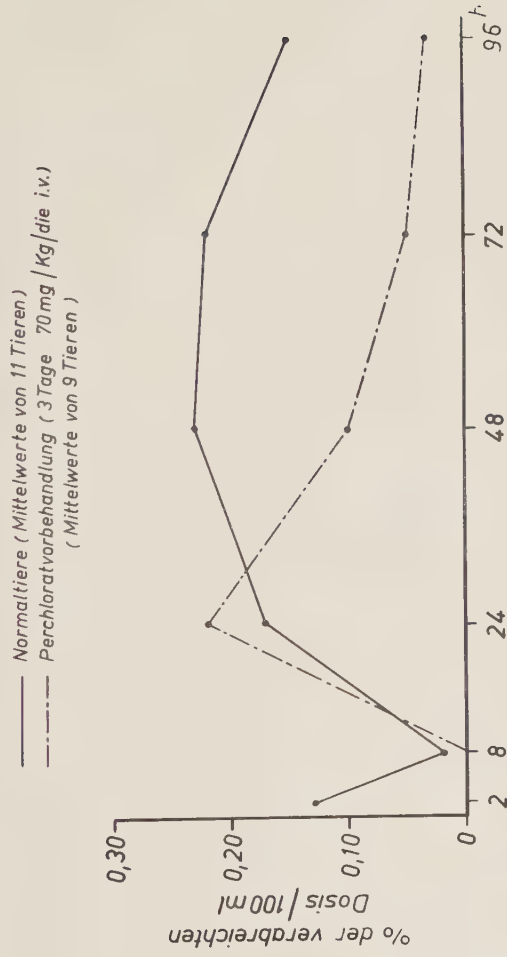


Abb. 7

Verhalten des radiojodmarkierten Trijodthyronins
im Kaninchenplasma bei Normaltieren und
bei mit Perchlorat vorbehandelten Tieren

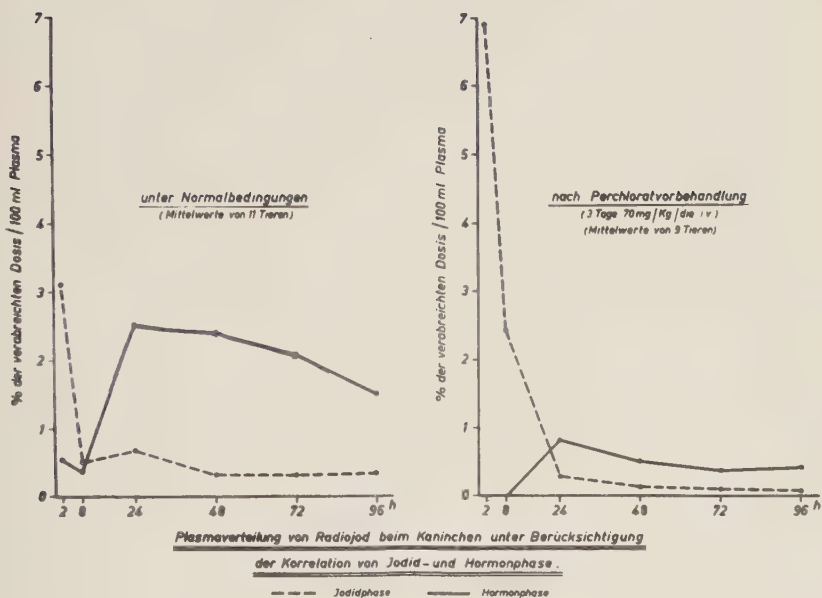


Abb. 8

Jodid- und Hormonphase unter Normalbedingungen
und unter dem Einfluß von Natriumperchlorat
2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation

Thyreoidale Aufnahme und renale Ausscheidung von ^{131}J beim Kaninchen
unter Normalbedingungen und nach Perchloratvorbehandlung.

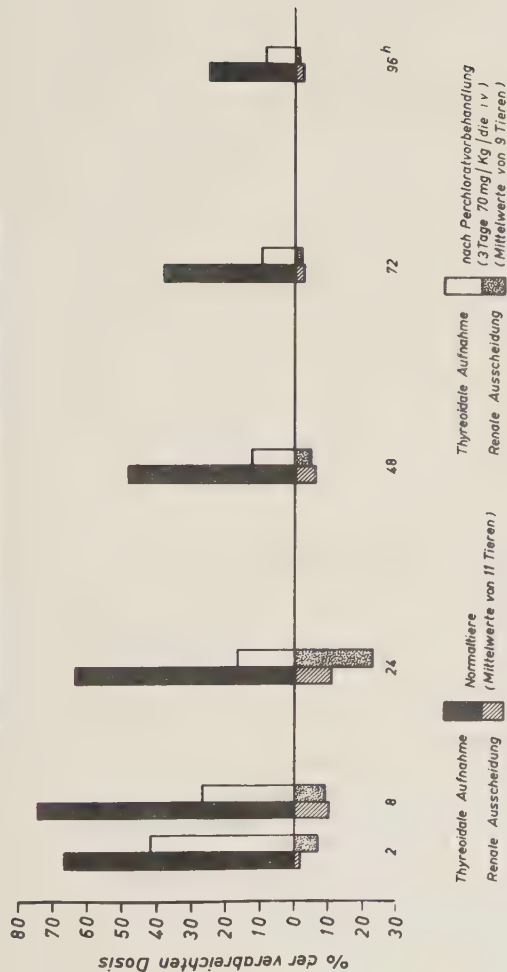


Abb. 9

Gegenüberstellung der thyreoidalen ^{131}J -Aufnahme und renalen ^{131}J -Elimination bei Normaltieren und mit Perchlorat vorbehandelten Tieren

D i s k u s s i o n

Die heute herrschenden Vorstellungen über die Wirkung von Perchlorat an der Schilddrüse wurden durch die grundlegenden Arbeiten von WYNGAARDEN, WRIGHT und WAYS (1952); WYNGAARDEN, STANBURY und RAPP (1953); HALMI und STUELKE (1956), sowie PITT-RIVERS, GALTON und HALMI (1958) an Rattenschilddrüsen gewonnen. Dabei zeigt sich, daß das Perchlorat auf die erste Phase, die Jodkonzentrierung (Jodination) hemmend wirkt, der Einbau des restlichen Jodids in die Jodtyrosine und Jodthyronine aber ohne nachweisbare Blockierung der Jodierungsenzyme erfolgt, so daß sich bei herabgesetzter Radiojodspeicherung eine unveränderte prozentuale Verteilung der radiojodmarkierten Hormonvor- und Hormonendstufen unter Perchlorat nachweisen läßt.

Da das geringe Blutvolumen der Ratte fortlaufende Plasmauntersuchungen über längere Zeitabschnitte bei demselben Tier nicht gestattet, konnte keine Aussage darüber gemacht werden, ob sich die Verteilung des radiojodmarkierten Thyroxins, Trijodthyronins und des anorganischen ^{131}I Jods, analog der unter Perchloratmedikation erhobenen Befunde in der Rattenschilddrüse, im Plasma widerspiegelt.

Für die Beurteilung der im vorangehenden Kapitel beschriebenen Ergebnisse seien hier noch einige Überlegungen vorangestellt. Erstens wird ein "steady state" im funktionellen Jodstoffwechsel zur Zeit der Radiojoduntersuchungen vorausgesetzt (FISH, CARLIN und HICKEY 1957, NADLER und LEBLOND 1958), das heißt, daß während der 96-stündigen Beobachtungsdauer die Schilddrüse die gleiche anorganische Jodmenge aufnimmt, die sie in hormo-

neller Form wieder abgibt. Zweitens wird eine Beeinflussung des dynamischen Jodstoffwechselgleichgewichtes durch das zugeführte radioaktive Jod ausgeschlossen, und schließlich können quantitative Aussagen nur in Bezug auf die spezifische Aktivität, nicht aber über die eigentlich produzierte Hormonmenge gemacht werden.

Die unter dem Einfluß von Perchlorat stehende Kaninchenschilddrüse zeigt in den hier vorliegenden Ergebnissen eine auffällig herabgesetzte ^{131}J -Speicherung. Die thyreoidale Aufnahme ist über die gesamte Beobachtungszeit hochsignifikant reduziert. Ihre verminderte Konzentrierungsfähigkeit zeigt sich in einem um das 25fache niedriger liegenden Thyreoidea- ^{131}J : Serum- ^{131}J (T/S Quotienten) gegenüber den Kontrolltieren. Ähnliche Beobachtungen konnten auch WYNGAARDEN, STANBURY und RAPP bei der mit Perchlorat behandelten Ratte machen. Bereits nach 2 Stunden ist die maximale Speicherung mit 42 % erreicht (s.Tab.II). Ein weiterer Anstieg der Radiojodaufnahme, wie er bei den Kontrolltieren von 67 % zur gleichen Zeit auf 75 % nach 8 Stunden zu beobachten ist, erfolgt bei den mit Perchlorat behandelten Tieren nicht, so daß in der maximalen Speicherung beider Tiergruppen nicht nur ein quantitativer Unterschied, sondern auch eine zeitliche Differenz deutlich wird (s.Abb.5 und 6). Dies läßt sich nur so erklären, daß die Wirkung der 1 Stunde vor der Radiojodapplikation gegebenen Perchloratdosis nach der 2-Stundenkontrolle noch zunimmt und dadurch eine weitere Jodakkumulierung unterbunden wird.

Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die Erscheinungszeit des radiojodmarkierten Thyroxins und Trijodthyronins im Plasma, so ist auffällig, daß trotz geringerer ^{131}J -Aufnahme und unter noch zunehmender Perchloratwirkung eine wesentliche zeitliche Differenz im Vergleich zu den Kontroll-

tieren nicht besteht. Zwar sind schon nach 2 und 8 Stunden unter Normalbedingungen geringe Thyroxin- und Trijodthyroninmengen nachzuweisen, jedoch wird die Ausschüttung erst zwischen 8 und 24 Stunden deutlich und erreicht bis zu 24 Stunden ihr Maximum. Genauso stellt sich der zeitliche Ablauf der Hormonausschüttung ins Plasma unter dem Einfluß von Perchlorat dar (s. Abb. 8). Das ist aber nur möglich, wenn der funktionelle Ablauf der intrathyreoidalen Hormonsynthese durch Perchlorat unbeeinflußt ablaufen kann, der Angriffspunkt also nur außerhalb dieses Geschehens liegt, da sonst mit einer zeitlichen Verschiebung zu rechnen wäre.

Entsprechend der verminderten thyreoidalen ^{131}J -Aufnahme ist zu erwarten, daß die Korrelation von Jodid- und Hormonphase unter Perchlorateinfluß eine Imparität gegenüber den Kontrolltieren in der Verteilung des ^{131}J Jodidions im Sinne einer Zunahme aufweist, da das von der Schilddrüse abgewiesene Radiojod im Plasma vermehrt angetroffen werden muß. Das trifft auch nach 2 und 8 Stunden zu, wo sich eine statistisch hochsignifikante bis signifikante Erhöhung zeigt, zu allen anderen Zeiten aber sogar eine schwach signifikante Senkung unter den ^{131}J -Spiegel der unbehandelten Tiere zu beobachten ist. Wie aus Abbildung 3 und 8 hervorgeht, wird unter Normalbedingungen ein bestimmtes Jodidniveau aufrecht erhalten, das auch gegen Ende der Versuchsdauer keine Senkung zeigt, während der Jodidanteil bei den mit Irenat behandelten Tieren frühzeitig abfällt (s. Abb. 4 und 8). Eine Deutung dieses auffälligen Verhaltens soll Gegenstand späterer Überlegungen sein.

Bei Betrachtung der im Plasma organisch gebundenen ^{131}J -Fraktionen wird deutlich, daß der Irenateffekt vorwiegend zu einer signifikanten bis hochsignifikanten Abnahme des Thyroxins zu allen Be-

obachtungszeiten führt (s.Tab.II). Während bei den Kontrolltieren der relative Thyroxinanteil des Radiojods im Plasma nach 24, 48, 72 und 96 Stunden durchschnittlich 75 % beträgt, sinkt er unter Perchlorat auf 61 % ab.

Ähnliche Verhältnisse treffen für das radiojodmarkierte Trijodthyronin nicht zu. Eine statistisch als hochsignifikant gesicherte Verminderung ist nur nach 96 Stunden zu beobachten, so daß der relative Trijodthyroninanteil im Plasma der mit Perchlorat behandelten Tiere nach 24, 48, 72 und 96 Stunden mit 19 %, 19 %, 17 % und 14 % gegenüber den Kontrolltieren mit 6 %, 9 %, 7 % und 9 % im Durchschnitt doppelt so hoch liegt, was sich statistisch nach 24, 48 und 72 Stunden als schwach signifikant erweist (s.Abb.5 und 6 und Tab.III und IV). Dabei verschiebt sich die Relation von Thyroxin:Trijodthyronin (T_4/T_3) auf 5 : 1 zugunsten des Trijodthyronins gegenüber eines 10 : 1 Verhältnisses bei dem Kontrolltierkollektiv.

Durch Forschungsarbeiten von PITT-RIVERS ist vom Trijodthyronin eine etwa 5 mal höhere biologische Wirksamkeit gegenüber äquimolarer Thyroxinmenge bekannt, woraus der Schluß gezogen werden kann, daß die Kaninchenschilddrüse im Zustand der hochgradigen Jodverarmung das Defizit an stoffwechselwirksamen Schilddrüsenhormonen dadurch auszugleichen versucht, daß sie das stoffwechselaktivere Hormon Trijodthyronin bildet. Diese Hormonverschiebung zugunsten des Trijodthyronins steht im Gegensatz zu den von TONG, TAUROG und CHAIKOFF (1957) an Schafsschilddrüsen und von AUER (1964) an Rattenschilddrüsen gemachten Beobachtungen, die zeigten, daß unter der Wirkung von Perchlorat die intrathyreoidalen Hormonvor- und Hormonendstufen in gleicher relativer Verteilung wie bei unbehandelten Tieren vorlagen.

Die graphische Darstellung des Trijodthyronin-spiegels im Plasma (s. Abb. 7) bei den Kontroll- und Perchlorattieren zeigt sehr deutlich den Versuch und das Ergebnis der Anpassung an die durch die prolongierte Iodantbehandlung hervorgerufene Situation. Der plötzliche Anstieg stellt eine Art Notfallreaktion dar, die den akuten Hormonmangel zu kompensieren versucht, und das anschließend rasche Absinken des Trijodthyronins ist Folge des erhöhten peripheren Abbaus, der die Einstellung eines Plateaus, wie es unter physiologischen Bedingungen angedeutet wird, garnicht erst gestattet.

Die Produktion des aktiveren Hormons ist aber nicht der einzige Weg, den die unter Perchlorat-medikation stehende Schilddrüse einschlägt. Bestimmt man die effektive Halbwertszeit des Radiojods, die als Maß für den Jodumsatz in der Schilddrüse gelten kann, so fällt auf, daß sie mit 20 Stunden gegenüber den Kontrolltieren mit 100 Stunden erheblich herabgesetzt ist. Das zeigt, daß die Dynamik der Biosynthese zunimmt und einen um das 5fache beschleunigten intrathyreoidalen Umsatz bewirkt.

Damit stehen der jodverarmten Schilddrüse unter der Wirkung von Perchlorat zwei Wege offen, um dem resultierenden Mangel an Schilddrüsenhormonen zu begegnen: einmal die intrathyreoidale Synthese zu forcieren, was ihr nur gelingen dürfte, wenn wiederum die am Jodstoffwechsel beteiligten Enzyme in ihrer Funktion durch Perchlorat unbeeinträchtigt bleiben, zum anderen mit Trijodthyronin das stoffwechselaktivere Hormon zu bilden.

Wie weiter oben beschrieben, ist auffällig, daß das anorganische ^{131}Jod im Plasma entsprechend der eingeschränkten thyreoidalen Aufnahme unter Perchlorat nur nach 2 und 8 Stunden vermehrt nach-

zuweisen ist, danach aber sogar noch unter den normalerweise zu findenden Jodspiegel absinkt.

Da die renale Jodidelimination nach den für alle harnpflichtigen Substanzen geltenden Gesetzen verläuft (KEATING und RIGGS), müßte die ^{131}J Jodid-clearance bei den Perchlorattieren pro Zeiteinheit erhöht, und so für das erniedrigt gefundene ^{131}J im Plasma mitverantwortlich sein, zumal neben der Schilddrüse auch das Speicherungsvermögen der Brust- und Speicheldrüsen, sowie die Leber und die Magenmucosa (HALMI und STUELKE) ebenfalls eine Einschränkung erfährt und auch diese Organe ihre Fähigkeit, mit den Nieren zu konkurrieren, verlieren.

Wie die Untersuchungen der ^{131}J Jodidelimination überraschend zeigen, kommt es aber nicht zu der erwartet vermehrten Ausscheidung. Abbildung 9 läßt zu den einzelnen Beobachtungsstunden sowohl bei den Normaltieren, als auch unter Perchlorateinfluß keine Abhängigkeit zwischen thyreoidaler Radiojodaufnahme und renaler Ausscheidung erkennen. Über die Gesamtversuchsdauer liegt zwar die Elimination der Perchlorattiere mit 44 % der applizierten ^{131}J Jodmenge gegenüber der Vergleichsgruppe mit 36 % um 8 % höher, was sich statistisch aber nicht sichern läßt, so daß die Differenz für die ^{131}J Jodidabwanderung aus dem Plasma bei der geblockten Schilddrüse nicht als der entscheidende Faktor angesehen werden kann. Eine erhöhte Ausscheidung über den Darm konnte durch Stichproben ausgeschlossen werden, so daß die Frage nach dem Verbleib des anorganischen Jods wie folgt zu klären ist.

Bei der Aufstellung einer Bilanz unter Berücksichtigung der thyreoidalen ^{131}J Jodaufnahme und renalen Ausscheidung zeigt sich, wie aus Abbildung 5a und 6a zu ersehen ist, daß der extra-thyreoidale Jodpool bei den mit Irenat behandel-

ten Kaninchen excessiv erhöht ist (s.Tab.XIII). Bezieht man in diese Bilanz auch den intravasalen Raum mit 142 ml mit ein, so befinden sich durchschnittlich 46 % des ^{131}J ods im extrathyreoidalen Jodpool. Das sind 25 % mehr, als bei den Normaltieren gefunden wird. Wäre diese Zunahme des extrathyreoidalen extravasalen Raumes unter Zugrundelegung einer gleichen Konzentration wie im Plasma erfolgt, so hätte es einer Gewichtszunahme bedurft, die nicht zu übersehen gewesen wäre. Somit bleibt nur eine intrazelluläre Konzentrationszunahme für das anorganische Jod übrig, wobei die Frage offen bleiben muß, ob bestimmte Zellen prädestiniert sind oder alle Zellen unter einem Schilddrüsenhormonmangel, hervorgerufen durch eine prolongierte Irenatbehandlung, die Fähigkeit haben, anorganisches Jod zu speichern, und welche Bedeutung diesem Phänomen zuzuschreiben ist.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Mit Hilfe der Radiojodtechnik und der Papierchromatographie wird der Einfluß von Perchlorat auf die Kaninchenschilddrüse durch quantitative Bestimmung der radiojodmarkierten Schilddrüsenhormone und des anorganischen ^{131}J ods im Plasma zu analysieren versucht. Den an unbehandelten Tieren ermittelten Werten werden die unter dem Einfluß von Perchlorat erhobenen Befunde gegenübergestellt.

Dabei zeigt sich, daß die Speicherung des anorganischen ^{131}J ods unter Perchloratmedikation herabgesetzt ist, und dementsprechend das radiojodmarkierte Thyroxin und Trijodthyronin vermindert im Plasma nachzuweisen sind. Dem Hormonmangel begegnet die jodverarmte Schilddrüse erstens durch forcierte Hormonsynthese und zweitens durch Bildung des stoffwechselaktiveren Trijodthyronins, das relativ vermehrt gefunden wird. Das von der Schilddrüse nicht aufgenommene Jod läßt sich im Plasma nur zu Anfang vermehrt nachweisen. Die Nieren zeigen keine erhöhte Jodidclearance, so daß das anorganische Jod bei prolongierter Irenatbehandlung offenbar in der Körperperipherie angereichert wird.

L i t e r a t u r

- ASTWOOD, E.B., J. SULLIVAN & R. TYSLOWITZ
Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat,
Endocrinology 32, 210 (1943)
- ASTWOOD, E.B., J. SULLIVAN, A. BISSEL & R. TYSLOWITZ
The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland,
J. Pharmacol. 78, 79 (1943)
- ASTWOOD, E.B., A. BISSEL
Effect of thiouracil on the iodine content of the thyroid gland,
Endocrinology 34, 282 (1944)
- AUER, G.,
Der Einfluß von Perchlorat auf den Jodstoffwechsel der Rattenschilddrüse,
Inaugural-Dissertation Freiburg i.Br. 1964
- BARKER, M.H.,
The thiocyanates in the treatment of hypertension,
J. am. med. Ass. 106, 762 (1936)
- BENUA, R.S. & B.M. DOBYNS
Jodinated compounds in the serum, disappearance of radioactive iodine from the thyroid gland and clinical response in patients treated with radioactive iodine,
J. Clin. Endocr. 15, 118 (1955)
- CHESNEY, A.M., T.A. CLAWSON & B. WEBSTER
Endemic goiter in rabbits, incidence and characteristics,
Bull. Johns Hopkins Hosp. 43, 261 (1928)
- CRAMER, F.,
Papierchromatographie.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. S. 69 ff. (1958)
- EICKHOFF, W.,
Schilddrüsenprägende Faktoren
In: COHRS, P., R. JAFFÉ & H. MEESEN
Pathologie der Laboratoriumstiere,
Verlag Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg I, 475 (1958)
- FISH, W.A., H. CARLIN & F.C. HICKEY
The thyroïdal uptake, retention and iodine pool in rats under controlled iodide diet,
Endocrinology 51, 282 (1952)

- FRANKLIN, A.L. & J.L. CHAIKOFF
The effect of sulfonamides and the conversion in vitro of inorganic iodide to thyroxin and diiod-tyrosine by thyroid tissue with radio-active iodine as indicator.
J. biol. Chem. 152, 195 (1944)
- GRIESBACH, W.
Über die Gesamtblutmenge.
Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.
Verlag Springer, Berlin VI/2, S. 667 ff. (1928)
- GROSS, J., R. PITT-RIVERS & W.R. TROTTER
Effect of 3,5,3'-triiodothyronine in myxoedema.
Lancet II, 1044 (1952)
- GROSS, J. & R. PITT-RIVERS
3,5,3'-triiodothyronine. II. Physiological activity.
Biochem. J. 53, 652 (1953)
- HALMI, N.S. & R.G. STUELKE
Radioiodine not dischargeable with perchlorate in the thyroids of propylthiouracil treated rats.
Endocrinology 59, 134 (1956)
- HEILMEYER, L.
Das Verhalten des Kongorots zu den Serumkolloiden, zugleich ein methodischer Beitrag zur Blutmengenbestimmung mit Kongorot nach GRIESBACH.
Biochem. Zeitschrift 212, 430 (1929)
- HEVESY, G.v. & G. NYLIN
Application of "thorium B" labelled red corpuscles in blood volume studies.
Circulation Res. 1, 102 (1953)
- IINO, Sh., T. YAMADA & M.A. GREER
Effect of graded doses of Propylthiouracil on Biosynthesis of Thyroid Hormones.
Endocrinology 68, 582 (1961)
- JUNG, S.
Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumstiere.
Fischer, Jena, S. 220 (1958)
- KEATING, F.R. & A. ALBERT
The metabolism of iodine in man as disclosed with the use of radio-iodine.
Recent Progr. Hormone Res. 4, 429 (1949)
- KEIDERLING, W. & D. EMRICH
Die papierchromatographische Auftrennung der ^{131}J -Plasmaaktivität als differentialdiagnostisches Hilfsmittel bei Hyperthyreosen.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 17, 747 (1960)
- MALOOF, F. & M. SOODACK
The uptake and metabolism of S^{35} thiourea and thiouracil by the thyroid and other tissues.
Endocrinology 61, 555 (1957)

- MALOOF, F. & M. SOODACK
The inhibition of the metabolism of thiocyanate in the thyroid of the rat.
Endocrinology 65, 106 (1959)
- NADLER, N.J. & C.P. LEBLOND
Rates of passage of iodine into and out of the thyroid gland of the rat under various conditions of dietary iodine intake and body weight.
Endocrinology 62, 768 (1958)
- PITT-RIVERS, R.
The effectiveness of triiodothyronine and thyroxine administered orally in the treatment of myxoedema.
J.Clin.Endocr. 15, 285 (1955)
- PITT-RIVERS, R., V.A. GALTON & N.S. HALMI
Nature of radioiodine not dischargeable with perchlorate in the thyroid glands of thiouracil-treated rats.
Endocrinology 63, 699 (1958)
- RICHARDS, J.B. & S.H. INGBAR
The effect of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone.
Endocrinology 65, 198 (1959)
- RIGGS, D.S.
Quantitative Aspects of iodine metabolism in man.
Pharmacol.Rev. 4, 284 (1952)
- REINDEL, F. & W. HOPPE
Verbesserung des Trennungseffektes bei der Papierchromatographie durch die Formgebung des Papierstreifens.
Die Naturwissenschaften 41, 245 (1953)
- ROBBINS, J., J.E. RALL, D.V. BECKER & R.W. RAWSON
The nature of the serum iodine after large doses J¹³¹.
J.Clin.Endocr. 12, 856 (1952)
- SEYDERHELM, R. & W. LAMPE
Die Blutmenge.
in Handbuch allg.Hämatolog.
Verlag Springer, Berlin-Wien, Band I/1, S.647 (1932)
- SLINGERLAND, D.W., D.E. GRAHAM, R.K. JOSEPHS, P.F. MYLOEY, A.P. TRAKAS & E. YAMAZAKI
The effects of propylthiouracil on the conversion of moniodotyrosine to diiodotyrosine.
Endocrinology 65, 178 (1959)
- STANBURY, J.B. & J.B. WYNGAARDEN
Effect of perchlorate on the human thyroid gland.
Metabolism 1, 533 (1952)
- STANLEY, M.M. & E.B. ASTWOOD
Determination of the relative activities of antithyroid compounds in man using radioactive iodine.
Endocrinology 41, 66 (1947)

STEWART, J.D. & F.R.MENNE

The relationship of iodine the basal metabolic rate and to the change
in the thyroid gland in pregnant rabbits - an experimental study.
Endocrinology 17, 93 (1933)

TAUROG, A., W.TONG & J.L.CHAIKOFF

Fractionation of thyroid iodine by means of filter paper partition
chromatography.
Nature 164, 181 (1949a)

TAUROG, A., J.L.CHAIKOFF & W.TONG

The nature of plasma iodine as revealed by filter paper partition
chromatography.
J.Biol.Chem. 184, 99 (1950)

TONG, W., A.TAUROG & J.L.CHAIKOFF

Activation of the iodinating system in sheep thyroid particulate
fractions by flavin cofactors.
J.Biol.Chem. 227, 773 (1957)

WILANSKY, D.L., L.G.S.NEWSHAM & M.HOFFMANN

The influence senescence on thyroid function: Functional changes
evaluated with ^{131}I .
Endocrinology 61, 327 (1957)

WYNGAARDEN, J.B., B.M.WRIGHT & P.WAYS

The effect of certain anions upon the accumulation and retention of
iodide by the thyroid gland.
Endocrinology 50, 537 (1952)

WYNGAARDEN, J.B., J.B.STANBURY & B.RAPP

The effect of iodide, perchlorate, thiocyanate and nitrate admini-
stration upon the iodide concentration mechanism in the rat thyroid.
Endocrinology 52, 568 (1953)

ZIZZA, F. & E.B.REEVE

Erroneous measurement of plasma volume in the rabbit by T-1824
Am.J.Physiol. 194, 522 (1958)

A n h a n g

Tab. V - XIV

Einzelwerte der verglichenen Normal- und der mit 3 mal 70 mg/kg NaClO_4 vorbehandelten Tiere, sowie Mittelwerte der prozentualen Verteilung des ^{131}J im Kaninchenorganismus bei beiden Tierkollektiven

Tab. V - Einzelwerte der thyreoidalen ^{131}J -Aufnahme in % der gegebenen Dosis 2 -96 Stunden nach der ^{131}Jod -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation		2		8		24		48		72		96	
Tier		Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1		68,94	47,90	72,04	33,65	62,48	8,86	48,80	6,48	30,24	4,31	24,05	3,34
2		77,11	40,75	82,15	20,01	70,05	12,20	65,25	7,32	57,19	4,92	51,07	3,00
3		82,87	40,85	88,28	33,20	87,23	30,50	81,56	30,40	59,37	29,85	45,14	28,70
4		66,22	38,50	80,17	31,01	61,24	20,20	42,01	16,05	32,61	13,65	31,00	11,55
5		56,10	48,75	63,72	22,25	59,87	18,80	45,02	12,20	43,28	5,32	32,78	3,31
6		53,13	43,10	57,07	27,80	52,33	18,70	34,16	12,50	29,01	6,89	18,71	4,16
7		59,18	40,73	69,38	23,05	53,34	16,10	49,13	10,50	28,90	9,22	15,08	7,49
8		75,13	35,14	79,71	22,89	71,97	15,51	48,88	11,71	38,07	10,68	22,85	7,75
9		64,65	42,57	76,43	30,32	76,25	20,91	59,75	18,26	55,07	13,50	16,23	11,24
10		69,74		84,07		63,24		40,13		28,17		14,51	
11		66,85		75,43		50,67		34,99		21,23		13,49	
MW		67,26	42,03	75,31	27,13	64,42	17,97	49,97	13,93	38,46	10,92	25,90	8,94
		$t = 7,68$ $p < 0,001^{+++}$		$t = 13,90$ $p < 0,001^{+++}$		$t = 11,13$ $p < 0,001^{+++}$		$t = 6,91$ $p < 0,001^{+++}$		$t = 5,43$ $p < 0,001^{+++}$		$t = 3,41$ $p < 0,01^{++}$	

Tab. VI - Einzelwerte der renalen ^{131}J -Ausscheidung in % der gegebenen Dosis 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96		
	Tier	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1		7,68	1,57	-,-	-,-	25,60	25,00	5,38	14,70	3,86	0,44	3,49	1,24
2		-,-	13,85	19,50	34,20	-,-	5,38	3,48	14,71	2,57	1,75	1,73	1,01
3		-,-	4,17	-,-	5,86	0,99	9,80	1,95	1,83	3,89	1,41	2,27	1,40
4		0,32	33,60	18,80	1,72	12,04	17,22	8,21	2,87	3,42	4,13	3,06	1,33
5		-,-	5,34	-,-	3,72	19,95	4,93	6,06	2,06	1,51	2,14	2,40	2,19
6		9,22	-,-	20,21	-,-	7,33	60,30	2,53	-,-	0,74	6,08	2,64	-,-
7		-,-	-,-	11,32	3,57	10,82	10,04	4,24	1,78	2,68	1,07	1,69	0,28
8		-,-	5,82	26,41	-,-	39,17	13,70	2,86	6,18	2,16	2,15	1,84	0,80
9		0,42	1,12	-,-	-,-	-,-	64,65	32,99	2,75	-,-	0,62	4,80	1,34
10		-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-	-,-
11		-,-	-,-	18,65	-,-	15,22	-,-	7,94	-,-	7,59	-,-	3,28	-,-
MW		1,60	7,27	10,44	5,45	11,92	23,44	6,87	5,20	2,58	2,19	2,47	1,06
		t = 1,65 p > 0,05		t = 1,02 p > 0,05		t = 1,42 p > 0,05		t = 0,48 p > 0,05		t = 0,42 p > 0,05		t = 3,07 p < 0,01++	

Tab. VII - Einzelwerte des anorganischen ^{131}J in % der gegebenen Dosis /
 100 ml Plasma 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbe-
 handelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96	
	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	1,84	7,86	0,18	0,48	0,27	0,08	-, -	0,08	0,35	0,04	0,70	-, -
2	0,65	7,10	-, -	2,20	-, -	0,19	0,16	0,18	0,16	-, -	0,27	-, -
3	2,01	7,34	0,23	4,89	0,28	0,74	0,20	0,12	0,56	0,21	0,46	0,29
4	2,60	5,07	0,25	3,54	1,03	0,17	0,49	0,08	0,82	0,11	0,29	-, -
5	4,87	7,42	0,35	0,74	0,22	0,69	0,36	0,02	0,31	0,03	0,22	-, -
6	2,92	8,28	0,37	3,73	0,13	0,06	0,53	0,08	0,28	0,05	0,87	0,05
7	3,04	5,72	0,61	1,73	0,21	0,21	0,21	0,12	0,19	0,13	0,13	0,05
8	2,48	6,41	0,20	1,13	0,27	0,18	0,53	0,16	0,46	0,14	0,39	0,09
9	5,16	7,04	2,17	3,55	3,10	0,27	0,22	0,32	0,11	0,16	0,11	0,09
10	6,30		0,97		1,71		0,54		-, -		0,27	
11	2,70		0,47		0,26		0,25		0,09		-, -	
MW	3,14	6,91	0,52	2,44	0,68	0,28	0,31	0,12	0,30	0,09	0,33	0,06
	t = 5,95 p < 0,001+++		t = 3,78 p < 0,01++		t = 1,22 p > 0,05		t = 2,87 p < 0,05+		t = 2,53 p < 0,05+		t = 2,84 p < 0,05+	

Tab. VIII - Einzelwerte des radiojodmarkierten Thyroxins in % der gegebenen Dosis/100 ml Plasma 2-96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96	
Tier	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	0,32	-, -	0,26	-, -	1,12	0,15	1,22	0,12	0,85	0,05	0,31	0,08
2	0,11	-, -	0,23	-, -	1,21	0,72	1,18	0,46	1,40	0,31	1,17	0,26
3	0,47	-, -	0,20	-, -	2,56	0,24	2,94	0,34	3,48	0,47	2,75	0,66
4	0,99	-, -	0,08	-, -	4,01	0,31	2,63	0,38	2,19	0,24	2,17	0,22
5	0,59	-, -	0,01	-, -	1,39	1,14	1,20	0,11	1,21	0,07	1,50	0,06
6	0,07	-, -	0,68	-, -	2,05	0,12	1,10	0,24	1,66	0,17	0,72	0,08
7	1,32	-, -	-, -	-, -	2,40	0,44	4,46	0,45	2,24	0,08	1,75	0,95
8	0,13	-, -	0,37	-, -	1,34	0,50	3,27	0,59	2,98	0,51	1,70	0,34
9	0,31	-, -	0,13	-, -	0,60	1,78	1,05	0,95	1,15	0,99	0,95	0,90
10	0,18		1,45		4,72		3,70		2,48		1,36	
11	0,22		0,36		3,13		1,37		0,93		0,54	
MW	0,42	-, -	0,34	-, -	2,23	0,60	2,19	0,40	1,87	0,32	1,35	0,39
	t = 3,13 p < 0,01 ⁺⁺		t = 2,44 p < 0,05 ⁺		t = 3,50 p < 0,01 ⁺⁺		t = 4,21 p < 0,001 ⁺⁺⁺		t = 5,06 p < 0,001 ⁺⁺⁺		t = 3,61 p < 0,01 ⁺⁺	

Tab. IX - Einzelwerte des radiojodmarkierten Trijodthyronins in % der gegebenen Dosis / 100 ml Plasma 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96	
Tier	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	0,10	-, -	0,10	-, -	0,34	0,11	0,31	0,08	0,17	0,08	0,12	0,05
2	0,06	-, -	-, -	-, -	0,17	0,21	0,10	0,06	0,14	0,09	0,24	-, -
3	-, -	-, -	-, -	-, -	0,09	0,03	0,29	0,07	0,18	0,05	0,21	0,06
4	0,12	-, -	-, -	-, -	0,34	0,08	0,28	0,09	0,19	0,03	0,14	0,04
5	0,54	-, -	-, -	-, -	0,12	1,21	0,14	0,09	0,79	0,04	0,22	0,06
6	-, -	-, -	-, -	-, -	0,02	0,11	0,08	0,11	0,06	0,01	0,08	0,02
7	0,51	-, -	-, -	-, -	0,16	0,07	0,58	0,04	0,14	0,07	0,12	-, -
8	-, -	-, -	-, -	-, -	-, -	0,12	0,09	0,28	-, -	0,08	0,13	-, -
9	-, -	-, -	-, -	-, -	-, -	0,06	0,06	0,08	0,06	0,05	0,04	0,08
10	0,01		0,17		0,29		0,41		0,62		0,27	
11	0,10		-, -		0,28		0,27		0,10		0,17	
MW	0,13	-, -	0,02	-, -	0,17	0,22	0,23	0,10	0,22	0,05	0,15	0,03
	t = 1,93 p > 0,05		t = 1,11 p > 0,05		t = 0,41 p > 0,05		t = 2,07 p > 0,05		t = 2,02 p > 0,05		t = 4,70 p < 0,001+++	

Tab. X - Einzelwerte des anorganischen ^{131}J in Relativ-% der Plasmagesamtaktivität 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96	
Tier	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	80,94	100,00	33,08	100,00	15,27	23,50	-, -	28,60	25,80	23,50	61,29	-, -
2	78,97	100,00	-, -	100,00	-, -	17,05	11,49	25,70	9,60	-, -	16,13	-, -
3	76,73	100,00	53,00	100,00	9,49	73,23	6,00	22,60	13,45	28,74	13,63	28,72
4	69,93	100,00	74,81	100,00	19,14	30,45	14,39	14,54	25,53	28,90	11,16	-, -
5	80,96	100,00	97,35	100,00	12,70	22,70	21,43	9,10	19,14	21,40	11,48	-, -
6	97,53	100,00	35,86	100,00	5,81	20,70	30,92	18,61	14,17	21,73	52,10	33,33
7	62,98	100,00	100,00	100,00	8,07	29,16	4,15	19,67	7,64	46,42	6,69	5,00
8	94,82	100,00	34,89	100,00	16,43	22,92	13,59	16,11	11,99	19,73	17,71	21,45
9	94,28	100,00	94,08	100,00	83,67	17,04	16,75	23,92	8,88	13,43	10,36	8,64
10	96,88		37,50		25,38		11,64		-, -		12,64	
11	79,91		56,55		7,21		13,19		8,61		-, -	
MW	83,08	100,00	56,10	100,00	18,47	28,52	13,05	19,87	13,16	22,65	19,38	10,79
	t = 4,38 p < 0,001+++		t = 4,06 p < 0,001+++		t = 1,08 p > 0,05		t = 2,02 p > 0,05		t = 2,07 p > 0,05		t = 1,13 p > 0,05	

Tab. XI - Einzelwerte des radiojodmarkierten Thyroxins in Relativ-% der Plasmagesamtktivität 2 - 96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation		2		8		24		48		72		96	
Tier		Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1		14,39	-, -	48,05	-, -	64,97	44,10	79,41	42,80	61,27	29,40	27,66	61,60
2		13,16	-, -	100,00	-, -	87,15	64,20	81,38	65,65	81,78	77,45	69,09	100,00
3		19,17	-, -	47,00	-, -	87,15	23,80	85,54	64,20	82,26	64,40	80,05	65,34
4		26,65	-, -	25,19	-, -	74,44	55,30	77,32	69,09	68,38	63,20	83,27	84,60
5		9,96	-, -	2,65	-, -	79,85	37,50	70,31	50,00	74,02	50,00	77,28	50,00
6		2,47	-, -	64,14	-, -	90,44	41,40	64,14	55,81	82,77	73,91	43,15	53,33
7		27,38	-, -	-, -	-, -	86,12	61,11	84,81	73,77	86,97	28,57	87,32	95,00
8		5,18	-, -	65,11	-, -	83,57	64,18	83,88	56,54	88,01	68,62	76,07	78,55
9		5,72	-, -	5,92	-, -	16,33	80,21	78,54	70,06	86,36	82,19	85,52	83,13
10		2,88		55,86		70,14		79,53		79,73		74,72	
11		17,05		43,45		84,99		72,15		81,94		75,35	
MW		13,09	-, -	41,57	-, -	75,01	52,42	77,91	60,88	79,40	59,74	70,86	74,61
		t = 4,39 p < 0,001+++		t = 4,00 p < 0,001+++		t = 2,58 p < 0,05+		t = 4,47 p < 0,001+++		t = 2,99 p < 0,01++		t = 0,45 p > 0,05	

Tab. XII - Einzelwerte des radiojodmarkierten Trijodthyronins in Relativ-% der Plasmagesamtktivität 2-96 Stunden nach der ^{131}J -Applikation bei unbehandelten und mit Perchlorat vorbehandelten Kaninchen

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2		8		24		48		72		96	
Tier	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄	Normal	NaClO ₄
1	4,67	-, -	18,87	-, -	19,76	32,40	20,59	28,60	12,93	47,10	11,05	38,40
2	7,87	-, -	-, -	-, -	12,85	18,75	7,13	8,75	8,62	22,55	14,78	-, -
3	-, -	-, -	-, -	-, -	3,36	2,97	8,46	13,20	4,29	6,86	6,32	5,94
4	3,42	-, -	-, -	-, -	6,42	14,25	8,29	16,37	6,09	7,90	5,57	15,40
5	9,08	-, -	-, -	-, -	7,45	39,80	8,26	40,90	6,84	28,60	11,24	50,00
6	-, -	-, -	-, -	-, -	3,75	37,90	4,94	25,58	3,06	4,36	4,75	13,34
7	9,64	-, -	-, -	-, -	5,81	9,73	11,04	6,56	5,39	25,01	5,99	-, -
8	-, -	-, -	-, -	-, -	-, -	12,90	2,53	27,35	-, -	11,65	6,22	-, -
9	-, -	-, -	-, -	-, -	-, -	2,75	4,71	6,02	4,76	4,38	4,12	8,23
10	0,24		6,64		4,48		8,83		20,27		12,64	
11	3,04		-, -		7,80		14,66		9,45		24,65	
MW	3,45	-, -	2,31	-, -	6,51	19,05	9,04	19,25	7,42	17,60	9,75	14,59
	t = 2,66 p < 0,05+		t = 1,17 p > 0,05		t = 2,66 p < 0,05+		t = 2,56 p < 0,05+		t = 2,16 p < 0,05+		t = 0,83 p > 0,05	

Tab. XIII - Mittelwerte der prozentualen Verteilung des ^{131}J im Kaninchenorganismus in % der gegebenen Dosis von 11 Normaltieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
Thyreoidale Aufnahme	67,26	75,31	64,42	49,97	38,46	25,90
Renale Ausscheidung	1,60	12,04	23,96	30,83	33,41	35,88
Plasma (auf 142 ml bezogen)	5,23	1,24	4,37	3,87	3,39	2,59
extrathyreoidaler extravasaler Jodpool	25,91	11,41	17,25	15,33	24,74	35,63

Tab. XIV - Mittelwerte der prozentualen Verteilung des ^{131}J im Kaninchenorganismus in % der gegebenen Dosis von 9 Perchlorattieren

Stunden nach der ^{131}J -Applikation	2	8	24	48	72	96
Thyreoidale Aufnahme	42,03	27,13	17,97	13,93	10,92	8,94
Renale Ausscheidung	7,27	12,72	36,16	41,36	43,55	44,61
Plasma (auf 142 ml bezogen)	9,81	3,46	1,56	0,89	0,65	0,68
extrathyreoidaler extravasaler Jodpool	40,89	56,69	44,31	43,82	44,88	45,77

Herrn Professor Dr.med. W. KEIDERLING danke
ich für die Überlassung des Themas,
Herrn Dr.med.D. EMRICH, sowie Herrn Professor
Dr.med. G. HOFFMANN und Herrn Dr.med. P. PFAN-
NENSTIEL danke ich für viele wertvolle Rat-
schläge.

Lebenslauf

Am 12.11.1935 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Direktors Ludwig Kempe und seiner Ehefrau Marie, geb. Wiegels, in Crottorf geboren. Die Reifeprüfung legte ich im Jahre 1958 an dem Abendgymnasium in Göttingen ab. Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br., wo ich im Sommer 1960 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Herbst 1963 absolvierte ich ebenfalls in Freiburg das medizinische Staatsexamen. Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1961 bis November 1962 in der Isotopenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg i.Br. angefertigt.

